

göğüs hastalıklar

Akciğer Asperjillozu

*Nezihe ENACAR **

Akciğer asperjillozu çeşitli klinik özelliği olan bir mantar hastalığıdır; özellikle akciğer tüberkülozu ile olan ilişkisi açısından son yıllarda üzerinde çok durulan konular arasında bulunmaktadır. Tüberküloz hastalığı ile mücadele içinde olan ülkemizde akciğer asperjillozunun varlığının, radyolojik özelliklerinin bilinmesi ayırıcı tanı açısından büyük önem taşımaktadır.

Hastalığın etkeni aspergillus fumigatus 1863 de Fresenius tarafından izole edilmiş ve ilk vakalar 1890 yılında Dieulafoy, Widal ve Chantemesse tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra 1863 de Renon hastalığın güvercin bakıcılarında sık rastlandığına dikkati çekmiş ve "Asperjiller psödo-tüberküloz" adını vermiştir. Bunu izleyen 40 yıl içinde asperjilloz üzerinde yayınlar çok azdır. 1938 yılında Deve, akciğer ve bronş kavitelere yerleşen bir psödötümöral şekil tanımladı ve "intrabronşektazik megamisetom" adını verdi. 1951 de Monod, "bronşektazien asperjillom" terimini kullandı. Deve ve Monod, hastalığın sekonder olarak akciğer kavileri içine oturarak geliştiğini gösterdiler. Daha sonraki gözlemler, asperjillozun etkili tüberküloz ilaçlarının kullanılması sonucu meydana gelen kalıntı "deterje" adı verilen kavilerde sekonder olarak yerleştiğini göstermektedir (1, 4, 12), ve bu şekle asperjillom veya misetoma adı verilmektedir. Sıklıkla karşımıza çıkan bu klinik form dışında, mantarın akciğerlerde parankimada primer olarak hastalık yapması, uzun süre antibiyotik veya steroid tedavisi gören direnci çok azalmış şahıslarda ağır bir klinik tablo ile ortaya çıkmaktadır. Bu primer asperjilloz şekli, ağır çok kez öldürücü olan hızla yaygın pulmoner nekroz, gangrenler oluşturan bir hastalıktır, ve olağanüstü ender görülmektedir (1, 13, 14, 15, 16, 17).

ETYO—PATOJENİ

Asperjillus Fumigatus tabiatta yaygın bulunan bir mantardır. Solunum yollarında saprofit olarak bulunur. Bazı faktörlerin etkisi altında patojen hale

geçerler; genel durum, yaş gibi şahsa ait faktörlerin rolü olmakla beraber, uzun süreli antibiyotik tedavisi en önemli etkeni teşkil etmektedir. Asperjillus fumigatus akciğerlerde rezidüel kavitelere yerleşmektedir, öncelikle uzun süre tüberküloz ilaçlarıyla tedavi görmüş, steril hale gelmiş tüberküloz kavileri, bazı konjenital kistler, silikoz bülleri, ışın tedavisinden sonra meydana gelen kanser kavileri asperjilloz yerleşmesi için gerekli zemini teşkil ederler. Hastalığın bir kavite olmaksızın primer olarak sağlam bir akciğer yerleşmesi imkânı mevcutsa da son derece nadirdir ve tanınması hayli güçtür.

Uzun süre tatbik edilen tüberküloz antibiyotiklerinin kavite içinde asperjillom oluşmasında etkisi iki şekildedir: Birincisi akciğer tüberkülozunu tedavi ederek steril tüberküloz kavilerinin meydana gelmesinde etken olması, ikincisi de direkt olarak, mükobakteriel floranın muhtelif elemanları arasındaki mevcut dengeyi bozarak hastalığın gelişmesine neden olmasıdır.

"Deterje" diye adlandırılan bu tip kaviler genellikle bronşlarla iştirakte bulunduğundan mantarın metabolizması için gerekli oksijeni ihtiva ederler. Ayrıca kavite içinde toplanan mukus asperjillomun gelişmesi için ideal bir ortam teşkil eder. Asperjilloz miçelleri kavite içinde örtü tarzında tutunarak gelişir; kavite çeperine penetre olmayıp serbest ve mobildir. Salgılandığı fibrinolitik olan toksinlerle bulunduğu dokularda kuvvetli iltihabi bir reaksiyon husule getirerek kaviteyi tamamen kaplar. Etraf dokularda meydana gelen lezyonlar nekroz, skleroz, obliteran veya telenjektazik arterit şeklindedir. Klinik olarak hemoptizilerin sık görülmesi bu lezyonlarla ilgili bulunmaktadır.

KLİNİK BULGULAR:

Asperjillom vakalarında gözlenen en belli başlı semptom hemoptezidir, %60 — 70 oranında gözlenmektedir, ayrıca öksürük, müköpürülan nitelikte bal-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalı Başkanı

gam çıkarmak, ve göğüs ağrısı gibi semptomlar da görülmüştür.

RADYOLOJİK BULGULAR:

Asperjillomun kavite içindeki tipik görünümü önemli tanı kriterlerinden biridir. Tüberküloz tedavisi gören, genellikle üst loblardaki kontrol altındaki bir kavite de asperjilloz enfeksiyonundan sonra radyolojik görünümde, asperjillozun gelişmesi ile ilgili değişimler gözlenir (1, 2, 3). Başlangıçta kavite içinde ince örtü şeklinde daha sonra kalın halı tarzında bir kaplama oluşur.

Psödötümöral bir oluşum olan asperjillom geliştikten sonra kaviteyi doldurur, kavitenin dörtte üç yukarısında hilal şeklinde bir saydamlık gözlenir. Buna "Grelot" görünümü adı da verilir (2,12).

AKCİĞER TÜBERKÜLOZU İLE ASPERJİLLOZ ARASINDAKİ İLİŞKİ:

Tüberküloz tedavisi altında bulunan bir kavitede asperjillomun gelişmesi genellikle o kavitede tüberkülozun tamamen ortadan kalktığına kanıt teşkil etmektedir. Bu konuda bütün gözlem ve araştırmalar iki hastalık arasında bir antagonizm bulunduğunu açıkça göstermektedir. Asperjillom, ancak tüberküloz kavitesi enfeksiyöz karakterini kaybettiğinde, yaşamaya gelişmesi için uygun imkânlar bulur. Geliştiği takdirde biyolojik özellikleri tüberküloz enfeksiyonu engellemektedir. Bununla beraber, iki hastalığın birlikte bulunduğu ender müşahadeler de mevcuttur (12).

COĞRAFİ DAĞILIŞ VE SIKLIK:

Mantarların yer yüzünde yaygın bulunması nedeni ile hastalık için özel bir coğrafi lokalizasyon düşünmek olası değildir. Bununla beraber, asperjilloz vakalarına bazı memleketlerde fazla, bazılarında ise az rastlanması, yada hiç görülmemesi dikkat çekicidir, örneğin, akciğer tüberkülozunun yaygın bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde asperjilloz vakaları hemen yok denecek kadar enderdir. Bu durum, akciğer tüberkülozunun iyi tedavi edilmesi sonucu asperjilloz enfeksiyonu için gerekli ortamın bulunmayışı ile açıklanmaktadır. Buna karşın, tüberkülozun çok olduğu Avrupa memleketlerinde ise asperjilloz vakalarına sık rastlanmaktadır. Bu ülkelerde tüberkülozun antibiyotik ilaçlarla uzun süre düzenli tedavisi akciğerlerde asperjilloz enfeksiyonu için uygun şartların meydana gelmesine sıklıkla neden olmaktadır, özellikle kronikleşmiş yaygın, fibrozis oluşmuş vakalarda bu tedaviden sonra oluşan kalıntı kaviteler uygun bir zemin geliştirmektedir. Oysa ileri bir verem savaşı ile tüberküloz problemini kökten halletmiş olan Amerika Birleşik Devletleri, Skandinav memleketlerinde ise, aynı nedenlerle akciğer asperjillozu vakaları hiç yok denecek kadar ender görülmektedir (2, 6, 10,11).

Krakowska, 1964 yılında otopsi ile tanı almış bir primer akciğer asperjillozu vakasına karşın, 40 sekon-

der kavite içine oturan asperjillom vakası yayınlamıştır (9). Strasbourg Tıp Fakültesi Pnömoftiziyoloji (Laennec) Kliniğinde Roegel (16), 1957 - 1969 yılları arasında 7 primer akciğer asperjillozu vakasına karşın, 31 akciğer asperjillomu vakası saptamıştır. İlgi çekici olan yanı bu 31 vakanın 7 si, 1957 — 1963, 24 ü'nün tüberküloz kemoterapisine ağırlık verildiği 1963 — 1969 yılları arasında görülmesidir. Bu vakaların çoğunluğu yetişkin orta yaşlarda idiler. (% 60'ı, 20 — 50 yaşlar arasında); 3/4'ü 2 yıldan az yıldan az olmamak üzere uzun süre tüberküloz antibiyotikleri ile tedavi görmüştür.

ÜLKEMİZDEKİ DURUM

Ülkemizde primer diye nitelendirilen ve çok ender olan primer pnömonik asperjilloz vakaları ile ilgili bir yayına rastlamadık.

Akciğer tüberkülozu ve asperjilloz arasında yukarıda belirttiğimiz sıkı ilişkiye rağmen bizde gerçek anlamda asperjillom vakalarının saptanmamış olması ilgi çekicidir, ülkemizde bu konuda uğraşan araştırmacıların tüm yayınlarını inceledik. Bu yayınlarda vakaların tanısı balgam kültürlerine, ya da ameliyat materyalinin incelenmesinde asperjillus fumigatus kolonileri saptanmasına dayanmaktaydı. Sözedilen bu vakaların radyolojisinde tipik asperjillom yoktu. Asperjillus fumigatus doğada yaygın bir mantar olması nedeni ile bu tip kültürlerin bir tanı değeri bulunmamaktadır. Bu nedenle bu yayınları değerlendirmedik.

Ülkemizde ilk vaka 1972 yılında tarafımızdan saptanmış olup daha sonra A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniğimizde son 10 yılda 9 pulmoner asperjillom vakası takip ettik. Bir vaka, bronşektazi kavitesinde diğerleri tüberküloz tedavisinden sonra akciğerlerde kalan kalıntı kavitelere oluşmuştu. Vakaların tümü yetişkin orta yaşlarda idi. İki kadın 7 si erkekti. Vakalarımızın hepsinde radyolojik görünüme göre tanıya gidilmiş ve immünoelektroforez yöntemi ile tanı kesinleşmiştir. Hastalarda genel semptom tekrarlayan şiddetli hemoptezi idi. Ameliyata verilen bir vaka dışında genellikle iki taraflı lezyonları olan ve solunum fonksiyonları bozuk hastalarda cenahi müdahale olanağı yoktu. Böyle bir vakayı şiddetli hemoptezi ile kaybettik (5). (Şekil 5, 6, 7, 8) Bir vakada kavite içine lokal amphotericin B uygulaması ile olumlu sonuç aldık. Kavite içinde asperjillom kitlesi eridi. Uzun süre izlediğimiz bu hastada karşı taraf akciğerinde bulunan diğer bir kavitede 10 yıl sonra yeniden asperjillom oluştu. Bu vakayı da ağır bir hemoptezi sonucu kaybettik (5). (Şekil 1, 2, 3, 4)

Kronik yaygın kaviteli akciğer tüberkülozu vakaları etkin tüberküloz ilaçları ile tedavi edildiğinde, tüberküloz basilinden arınmış kalıntı kavitelere çok

kez mantar yerleşerek kavite içini doldurmaktadır. Bu durum genellikle hekimleri yanıltmakta, tüberküloz lezyonunun ilerlediği sanılarak beyhude yere tüberküloz tedavisi sürdürülmektedir. Akciğer asperjillomu vakalarının bu koşullar altında daha çok görüleceği ve tüberküloz tedavisinde hekimler bu vakaları tanıdıkça, özellikle çok sayıda hasta tedavi eden tüberküloz servis ve dispanserlerinde vaka sayısının daha da artacağı kanısındayız.



Şekil - 1 : N.A. 43 yaşında erkek hasta, Prot. No. 13247 Tüberküloz tedavisinden sonra sağdaki kavite içinde halılanma şeklinde mantarın yerleşmeğe başladığı görülüyor.

TANI

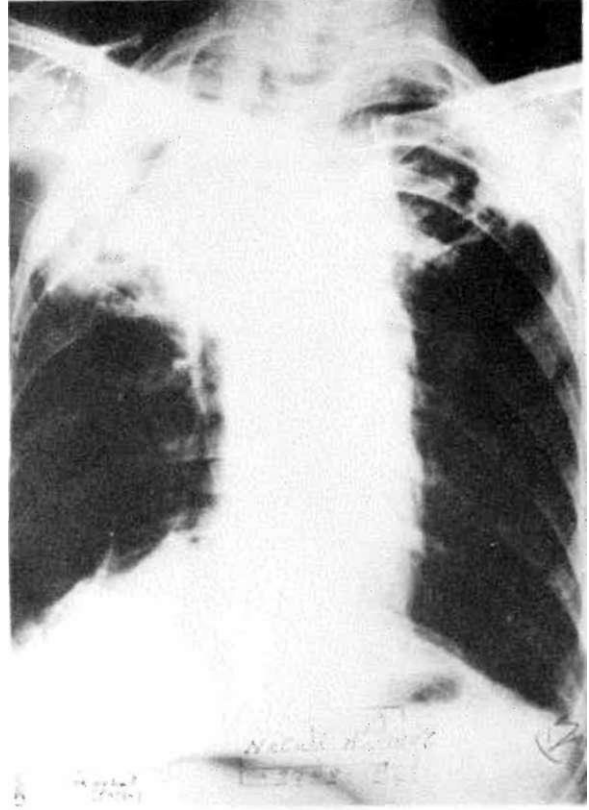
Akciğer asperjillozu tanısında immün diffüzyon ve immün elektroforez değer taşır. Bu mantar antijene karşı (spesifik antikorlar) antiasperjiller serum presipitinleri oluşmaktadır. Bu antikorlar immün diffusion ve immün elektroforezle saptanabilmektedir. immün elektroforez ile bant sayısının ikiden fazla olması hastanın serumunda spesifik antikorların varlığını gösterir (10).

TEDAVİ

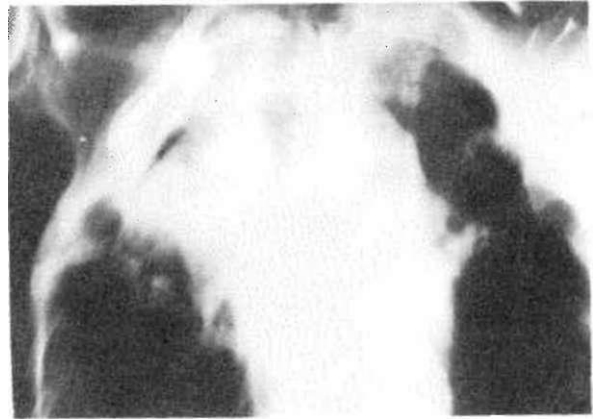
Spontan olarak hastalığın gerilemesi çok enderdir. Asperjilloz tedavisinde kesin ve iyi sonuçlar ancak cerrahi ile elde edilir. Vakalarda çok defa evelden mevcut kaviteli yaygın ve fibrozisle birlikte olan akciğer hastalığı nedeni ile ameliyat olanakları sınırlıdır. Bu nedenle sadece asperjillom kitlesinin ortadan kaldırılmasına imkân veren pnömotoni gibi daha küçük müdahaleler tercih edilir (7,8).

Medikal tedavi yönünden mikostatin ve amphotericin B gibi invitro olarak aktiviteleri kesin olan mantar ilaçları denenmiştir. Mikostatin tedavisi bu vakalarda pek başarılı olmamış, kaydedilen düzelme sınırlı vakalara münhasır kalmıştır.

Türkiye Klinikleri ~ Cilt : 4, Sayı : 1, Mart 1984



Şekil - 2 : Aynı hastada mantarın kaviteyi tamamen doldurduğu, tipik hilâl şeklinde grelot belirtisi



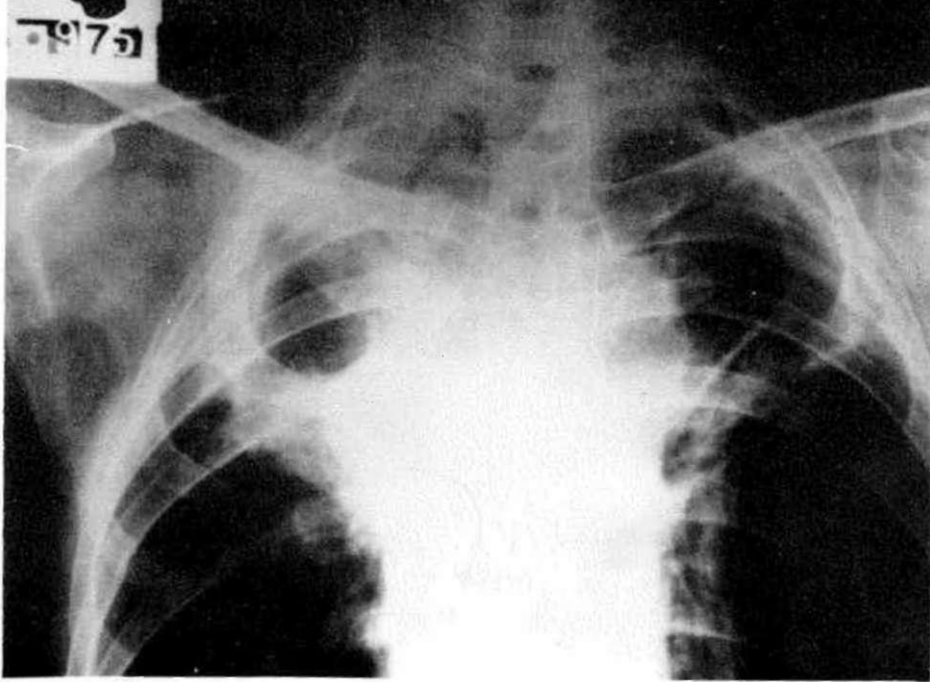
Şekil - 3 : Aynı hastada tipik radyolojik görünüm Tomografi ile.

Amphotericin B nin parantal olarak uygulanmasının asperjilloz üzerindeki etkisi sınırlıdır, ayrıca hastalarda ilâca karşı tahammülsüzlük belirtileri sıklıkla gözlenmektedir. Buna karşın ilâcın lokal uygulanması daha iyi sonuçlar verdiği gibi, ilâca karşı

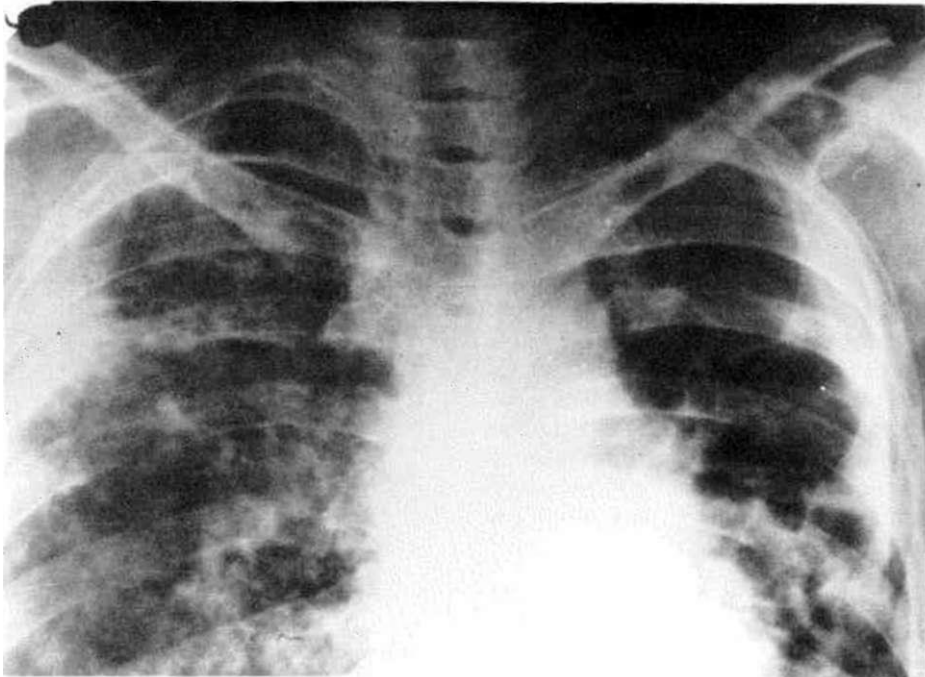
genel yolla tatbikte görülen toksik belirtiler bulunmamaktadır.

Lokal uygulama ya transpariyetal olarak kavite içine, ya da medras sondası ile endobronşial yolla

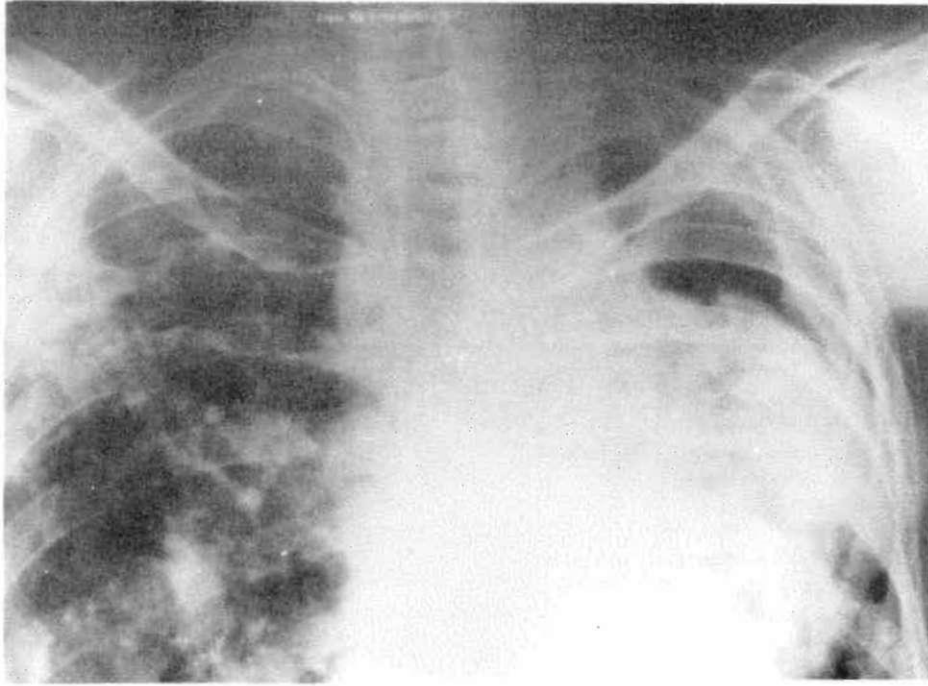
yapılmaktadır. Örneğin, her biri 17 mg haftada iki defa olmak üzere hastanın tahammülüne göre total doz 50, 150 bazı vakalarda 200 mgr olmak üzere (4, 5,12, 13).



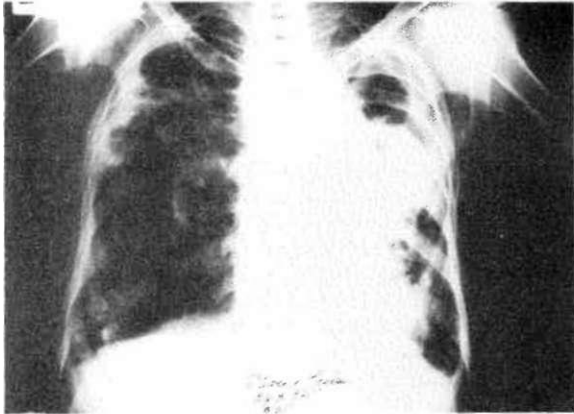
Şekil - 4 : Kavite içine transtorakal, amphotericin B uygulamasından sonra asperjillom kitlesinin kaybolduğu gözleniyor.



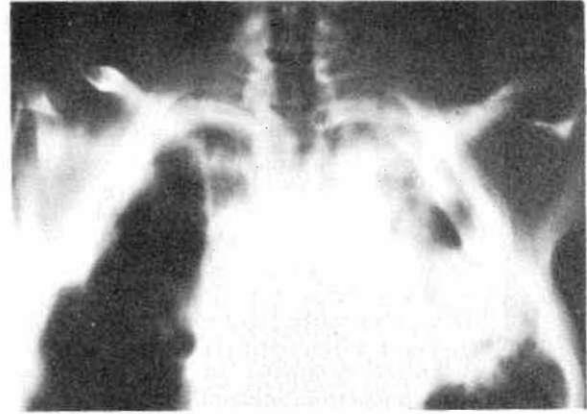
Şekil - 5 : R.G. 45 yaşında kadın hasta, Prot. No. 15249 Tüberküloz tedavisinden sonra kalan reziduel kaviteler.



Şekil – 6 : Aynı hastada soldaki kavitede tipik asperjillom ve grelot görünümü.



Şekil – 7 : R.G. solda kavite içinde tipik asperjillom.



Şekil – 8 : Aynı hastada tomografi.

KAYNAKLAR

1. Bariety, M, Poulet, J. Mond : Les manifestations bronchiques et pulmonaire de L'aspergillose autres que l'aspergillome bronchectasiant. J. Franc, Med. Chir, Thor. 23, 137, 1969.
2. Campbell, M.J., Clayton, Y.M. : Broncho-pulmonary aspergillosis. A correlation the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for broncho-pulmonary aspergulosis, Amer. Rev. Resp. Dis. 89.
3. Desbordes, J. et Ducroca, A. : Les formes atypiques de L'aspergillose broncho-pulmonaire (essai de classification), Rev. Tuberc. Pneumol. 31, 277, 1967.
4. Enacar, N., Roegel, E., Oudet, D. : Akciğer aspergillozu, Tüberküloz ve Toraks, 17, 586, 1969.
5. Enacar, N., Cicioğlu, R., Karabıyıköğlu, G., Ekim, N., Mutlu, G. : Akciğer Asperjillozu. Tüberküloz ve Toraks 26, 197, 1978.

6. Herderson, A.H.M. English and Venht, R.J. : Pulmonary aspergilosis, A survey of its occurence in patients with chronic lung diseases and discussion of the significance of diagnostic tests. *Thorax*, 23, 513, 1968.
7. Le Brigand, H., Pesle, G.D. et Saade, B. : Problems chirurgicaux de L'aspergillome broncho-pulmonaire. A propos d'une enquête. *Presse Med.* 69, 3361, 1961.
8. Koechl, C. : L'aspergillose pleuro-pulmonaire, Tese 1968, Faculté de Medicin de Strasbourg.
9. Krakowska, P., Chodowska, S., Helwes, H. et Cizek, J. : Personal experience with pulmonary aspergillosis. *Rezh. Tüberküloz* 24, 665, 1964.
10. North, M.L. : Intere de la recherche des precipitines antiaspergillus fumigatus dans les serums de malades suspects d'aspergillose. These 1968, Feculte' de Pharmacie de Strasbourg.
11. Personne, C. : Un probleme de pneumonogie désormais courant : L'aspergillome pulmonaire. *Rev. Tuberc. Pneumol.* 25, 1434, 1961.
12. Roegel, E., Lambert, J., Bohner, C, Herold, I., Weitzenblum, E., Oudet, P.: Evolution simultanée de tuberculose et d'aspergillose, a propos de deux observations avec e'limination de aspergillomes pleuropulmonaires. *Rev. Tub. et pneumol.* 31, 1121, 1967.
13. Roegel, E. : Frequence accrue et caractères atypiques de la greffe aspergilaire sur les lesions pulmonaires traitées, Strasbourg. Medical 1969.
14. Roegel, E. et Koehl, C. : Aspects actuels de L'aspergillose pleuropulmonaire, Médecine et Hygiene, 26, 1444, 1968.
15. Roegel, E., Burghard, G., Petitjean, R, Rarini, J, et Oudet, P. : Notre experenince de L'aspergillose respiratoire. *Poumon, et coeur*, 27, 877, 1971.
16. Roegel, E., Batzen, Schlager, A., Borrel, D., Pauli, G., Parini, J.P, et Oudet, P. : Les aspergillosees pneumoniques, *Poumon et coeur*, 31, 11, 1975.
17. Oudet, P., Roegel, E. : Contribution au diagnostic des images en grelot. *Poumon et le Coeur*, 18, 5, 1962.